

# **DISFUNCIÓN ESTRUCTURAL DEL LÓBULO TEMPORAL EN PACIENTES CON UN PRIMER EPISODIO PSICÓTICO DE ESQUIZOFRENIA**

Alonso Montoya\*, Martin Lepage\*, Ashok Malla\*

## **SUMMARY**

Magnetic resonance imaging (MRI) has been useful in revealing subtle structural differences in the brains of schizophrenic patients compared with healthy controls. MR structural analyses have revealed a number of brain abnormalities including ventricular enlargement, total brain volume reduction, and regional reductions in brain volume in frontal, parietal and temporal regions.

However, it is still unknown whether the brain abnormalities observed with MRI in schizophrenia are confounded by chronicity or whether there is a continual degenerative process. Evaluation of the brain structure during the first episode of psychosis (FEP) is a powerful strategy for investigating these fundamental questions. The first-episode design avoids the confusion of chronicity of illness, longstanding substance abuse, and the effects of treatment.

Structural MRI studies of patients experiencing a first-episode psychosis have revealed a similar pattern of brain abnormalities as in samples of chronic patients, although deficits may be less extensive. The temporal lobe, a brain structure traditionally implicated in the pathophysiology of schizophrenia, has been examined often in first-episode studies. Many studies have reported significant abnormalities in the medial areas and superior temporal gyri. However, most studies examining the whole temporal lobe have been unable to show such significant abnormalities.

In the light of the increasing amount of ambiguous findings regarding structural temporal lobe abnormalities in patients with schizophrenia experiencing their first-episode of psychosis, a quantitative review of the existing literature was needed to better characterize the temporal lobe deficits observed with MRI in those patients.

Thus we conducted a systematic review of structural MRI studies of patients with first-episode schizophrenia in which volume measurements of temporal lobe structures were reported. Using meta-analytical methods, we carried out an analysis of the temporal lobe volumes in these FEP patients and the comparison subjects. In addition to solving the problems of traditional narrative reviews, a meta-analysis provides tools for integrating quantitative data from multiple studies, improving the overall effect size of variables of interest, and increasing statistical power.

Eighteen studies were identified as suitable for the present analysis. These studies included 575 FEP patients and 738 control subjects. The average number of patients across studies was 32. The majority of patients in the studies were male (62%) and the average age of patients was 27 years old. In terms of structural brain findings, and assuming a volume of 100% in the comparison group, we found that the mean temporal volume of subjects with FEP was smaller (95%), as well as the analysis of regional structures such as left amygdala (95%), hippocampus-amygdala (left 92%, right 94%), hippocampus (left 85%, right 96%), and left temporal lobe (97%). Right temporal lobe volume was slightly greater (104%) and there was no difference in the volume of the right amygdala.

Although this review was focused on evaluating the findings on temporal lobe deficits in patients with a first episode of psychosis, other brain region volumes were analyzed. The whole brain volume (95%) and frontal lobe volume (right 98%, left 99%) were lower in patients than in the comparison subjects.

It is important to consider several potential limitations of this study. The first one has to do with the methodology employed to analyze structural MRI data. The method of choice in investigating the distribution of subtle cerebral pathology in schizophrenia has been an examination of anatomically defined regions of interest (ROI) within the brain. This method has some limitations, including the manual tracing of ROI on successive brain slices, a time consuming process that does not easily allow for the comparison of many brain regions or for the examination of volume differences in large samples of subjects. Furthermore, the question of validity is relevant as the ROI is investigator-determined and depends on the complex interindividual variability of the brain.

The other method used in two studies included in this review is the voxel-based morphometry (VBM). This is an automated statistical method for examining structural MR images of the brain. VBM methodology makes voxel-wise comparisons of the local concentrations of grey matter between two groups of subjects and offers a more rapid and extensive survey of grey matter abnormalities in patients than ROI analysis. An important limitation of this methodology is that it has less regional sensitivity compared to the ROI technique and that these differences have to be considered in the interpretation of the results.

\*Brain Imaging Group. Prevention and Early Intervention Program for Psychoses. Douglas Hospital Research Centre, McGill University, Montreal, Canada.

Correspondencia: Dr. Alonso Montoya. Brain Imaging Group. Douglas Hospital Research Centre, 6875 LaSalle Blvd. Verdun, Québec H4H 1R3 Canada.

Recibido primera versión: 24 de mayo de 2004. Segunda versión: 17 de noviembre de 2004. Aceptado: 25 de enero de 2005.

Secondly, although our review only considered studies with patients experiencing a first episode of psychosis in schizophrenia (and not affective psychotic disorders), the fact that different investigators used somewhat different criteria when making their diagnoses could have introduced a potential bias in our inclusion process. Thus, it is possible that our results can not be generalized to the full population of first-episode patients. For instance, although most of the studies included used either DSM-IV diagnostic criteria (16 studies) or the Research Diagnostic Criteria (2 studies), variability may arise because many authors did not consider previous psychotic episodes in which patients were treated with antipsychotic medications for less than 30 days.

In conclusion, this meta-analysis suggests that schizophrenic patients present temporal lobe differences, mainly diminished volume values in mesial temporal lobe structures during the initial presentation of a first episode of their illness. However, our results indicated that there was also evidence of global volume changes and regional volume decreases in the frontal lobes of these patients. This data, derived from patients in the early courses of their illness, is compatible with developmental hypotheses of schizophrenic abnormalities and with the view of schizophrenia as a neuropsychiatric disorder with marked deficits in the temporal lobes.

However, the central questions in schizophrenia research regarding which brain abnormalities are independent of psychosis and which evolve before and after psychosis begins still remain unanswered. We think that these questions can be addressed by longitudinal neuroimaging studies beginning in the prodromal phase of the illness or by evaluating high-risk subjects during the critical period of transition to first-episode psychosis.

**Key words:** Schizophrenia, first-episode of psychosis, magnetic resonance imaging, brain imaging, temporal lobe.

## RESUMEN

Actualmente existe gran cantidad de estudios y reportes sobre cambios cerebrales de pacientes con esquizofrenia. Los hallazgos obtenidos mediante estudios de imagen por resonancia magnética han aportado importantes conocimientos en relación con las diferencias estructurales en el cerebro de dichos pacientes.

Entre las anomalías estructurales reportadas con mayor frecuencia en pacientes con esquizofrenia crónica se encuentran un aumento en el tamaño de los ventrículos laterales, una disminución en el volumen cerebral total y disminuciones en el volumen de áreas temporales, frontales y parietales.

No obstante, aún resta definir si dichos cambios estructurales se presentan al inicio de la enfermedad o antes de la aparición de los síntomas psicóticos, si son producto de la cronicidad de la enfermedad o del empleo de medicamentos antipsicóticos, y si tales anomalías en la estructura cerebral muestran un comportamiento relativamente estático o sufren cambios conforme avanza la enfermedad.

La mayoría de los estudios de imagen por resonancia magnética realizados en etapas iniciales de la enfermedad, es decir en pacientes que cursan con un primer episodio de psicosis, han reportado un patrón de anomalías cerebrales muy similar al de los pacientes crónicos, aunque de menor magnitud. En el caso específico del lóbulo temporal, estructura cerebral que tradicionalmente se ha implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia, la mayoría de

los estudios reportan alteraciones de regiones temporales, sobre todo una reducción en el volumen de estructuras de la región temporo-mesial y el giro temporal superior. Otros estudios, sin embargo, han reportado resultados contrarios, como un aumento discreto en el volumen del lóbulo temporal o una ausencia de diferencias significativas al comparar los volúmenes con los del grupo de sujetos control, incluso en estudios longitudinales de seguimiento.

Debido a esta relativa ambigüedad en los resultados, decidimos realizar una búsqueda sistemática sobre estudios de imagen por resonancia magnética en pacientes con un PEP de esquizofrenia que evaluaran el volumen de estructuras del lóbulo temporal. Posteriormente, efectuamos un metanálisis de los resultados para examinar estadísticamente las pruebas publicadas sobre las alteraciones estructurales del lóbulo temporal en dichos pacientes.

Dieciocho estudios reunieron los criterios de inclusión para el presente análisis; en conjunto se incluyó a 575 pacientes que experimentarían un PEP y a 738 sujetos control. Asumiendo un volumen de 100% en el grupo control, encontramos que el volumen cerebral medio de las estructuras temporales fue menor en los pacientes con PEP (95%), al igual que el volumen regional de la amígdala izquierda (95%), el complejo hipocampo-amigdalino (derecho 94%, izquierdo 92%), el hipocampo (derecho 96%, izquierdo 85%) y el lóbulo temporal izquierdo (97%). El volumen del lóbulo temporal derecho fue discretamente mayor (104%) y no se encontró ninguna diferencia en el volumen de la amígdala derecha.

En conclusión, los resultados obtenidos después de haber realizado este análisis cuantitativo de las pruebas publicadas en la bibliografía sugieren que, durante la presentación de un primer episodio de psicosis, los pacientes con esquizofrenia presentan diferencias estructurales en los lóbulos temporales, y disminuciones particularmente discretas en el volumen de las estructuras de la porción mesial del lóbulo temporal, hallazgos que concuerdan con la concepción de la esquizofrenia como un trastorno neuropsiquiátrico con una marcada deficiencia en los lóbulos temporales.

**Palabras clave:** Esquizofrenia, primer episodio psicótico, resonancia magnética, imagen cerebral, lóbulo temporal.

## INTRODUCCIÓN

La identificación del sustrato de enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia ha sido un anhelo constante de la psiquiatría. La necesidad de comprender la etiología, la fisiopatología y el curso clínico de la esquizofrenia ha generado una explosión en el desarrollo de nuevas formas de investigación en las últimas décadas. Sin duda, las técnicas de neuroimagen cerebral han contribuido notablemente a estos avances. De manera muy particular, los hallazgos obtenidos mediante la imagen por resonancia magnética (RM) han aportado importantes conocimientos en relación con los cambios cerebrales observados en pacientes esquizofrénicos (para una revisión completa, véase McCarley, 23).

Queda por definir, no obstante, si dichos cambios estructurales se presentan al inicio de la enfermedad o antes de la aparición de los síntomas psicóticos, si son producto de la cronicidad de la enfermedad o del empleo de medicamentos antipsicóticos, o de la exposición a otras sustancias, y si tales anomalías en la estructura cerebral muestran un comportamiento relativamente estático o cambian constantemente conforme avanza la enfermedad.

La mayoría de los estudios de imagen por RM realizados en etapas iniciales de la enfermedad, es decir, en pacientes que experimentan un primer episodio de psicosis (PEP), han reportado un patrón de anomalías cerebrales muy similar al de los pacientes con esquizofrenia crónica, aunque en menor magnitud (para una revisión completa, véase Sentón, 29). Los hallazgos reportados con mayor frecuencia incluyen un aumento en el tamaño de los ventrículos laterales (9, 10, 25, 41) y del tercer ventrículo (9, 21), así como una reducción en el volumen cerebral total (5, 13) y disminuciones en los volúmenes de los lóbulos frontal (15, 25, 27), parietal (3, 25) y temporal (4, 13, 35).

En el caso particular del lóbulo temporal, estructura cerebral que tradicionalmente se ha implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia, la mayoría de los estudios realizados en pacientes durante el PEP reportan alteraciones de regiones temporales, principalmente una reducción del volumen de la región temporo-mesial y el giro temporal superior (17, 20, 22, 26, 30, 32). Sin embargo, otros estudios han reportado resultados contrarios, como un aumento discreto en el volumen en estructuras del lóbulo temporal (3, 10, 25) o el hecho de no encontrar diferencia alguna en comparación con sujetos control, incluso en estudios de cohorte, es decir, longitudinales y de seguimiento (36).

En este artículo hemos realizado una revisión sistemática cuantitativa (metanálisis) con la finalidad de integrar los resultados publicados en la bibliografía médica referentes a los cambios estructurales en regiones temporales de pacientes con un PEP. El metanálisis representa una herramienta estadística para evaluar datos extraídos de los trabajos de investigación revisados, y sacar de ellos conclusiones estadísticas sobre el objeto de la revisión. Mediante dicha técnica metodológica y estadística es posible combinar cuantitativamente datos (resultados de publicaciones individuales) con la finalidad de integrar los resultados y de esta manera incrementar la potencia y la precisión de las estimaciones de los efectos globales, así como analizar la heterogeneidad de éstos entre los diferentes estudios (12). El objetivo principal de esta revisión ha sido evaluar, mediante un abordaje metanalítico, la validez y la consistencia de los hallazgos en RM referentes a anomalías estructurales del lóbulo temporal en pacientes con un PEP de esquizofrenia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Métodos de búsqueda de información*

Se utilizaron los siguientes métodos para localizar estudios de RM en pacientes que cursaron con un PEP, publicados hasta diciembre de 2003:

1. Iniciamos nuestra revisión sistemática con una búsqueda manual a través de revistas médicas que proporcionan anualmente grandes volúmenes de datos de publicaciones (de acuerdo con las recomendaciones de Cooper y Hedges 1994)(8).
2. De igual manera, realizamos una búsqueda electrónica usando los repertorios informatizados PsychInfo, MEDLINE, PsycLIT y Cochrane Data Base of Systematic Reviews. Para ello empleamos las siguientes palabras clave: "Primer episodio psicótico", "esquizofrenia", "Resonancia Magnética", "RM", "Neuroimagen", "Imagen cerebral", "Lóbulo Temporal".
3. Revisamos las referencias y las referencias de éstas que aparecían en los estudios identificados por las fuentes anteriores. Además, en las revisiones localizadas se consultó la bibliografía utilizada y se recogieron los autores citados.

### *Criterios de inclusión*

1. Estudios publicados cuyo diseño comparara un grupo de pacientes que experimentarían un PEP de esquizofrenia (no de naturaleza afectiva) con un grupo control de sujetos sanos.
2. Estudios publicados sobre imagen cerebral que emplearan RM y que evaluaran estructuras del lóbulo temporal.
3. Estudios publicados que reportaran datos estadísticos que se pudieran usar para calcular la magnitud del efecto (por ejemplo, media, desviación estándar, F, t y  $\chi^2$ ).
4. Trabajos originales: se examinó cada estudio localizado para determinar si era único o había republicaciones, reanálisis, análisis adicional o seguimiento adicional de un estudio publicado previamente. En el caso de un conjunto de artículos originados en la misma población, se consideró éste como un solo estudio.
5. Idioma: no se aplicó ninguna restricción de idioma.

### *Métodos estadísticos para combinar los resultados*

El grado de homogeneidad entre los estudios agrupados se valoró mediante la prueba de la  $\chi^2$  (14). Una violación de esta prueba implica que los estudios agrupados difieren entre sí. Ante la presencia de heteroge-

neidad significativa en la medida de efecto entre los estudios que se compararon, realizamos un análisis del efecto aleatorio con base en el método descrito por Dersimonian y Laird. El modelo de efectos aleatorios considera las variaciones entre los estudios (11).

Posteriormente se estimó la *magnitud del efecto* (el estimador estandarizado no escalar de la relación entre una exposición y un efecto). Cuando la magnitud del efecto se aplica a mediciones de variables continuas (como la media, en este caso), el estimador común más usado es la diferencia media estandarizada (*d* de Cohen) (7), que se calcula como la diferencia de medias dividida por la desviación estándar.

De este manera empleamos, como medidas de la magnitud del efecto, la diferencia en las medias de volúmenes del grupo PEP y el grupo control divididas entre la derivación estándar, así como la proporción obtenida al dividir la media del volumen del grupo de PEP entre la media del volumen del grupo control (asumiendo un volumen cerebral del 100% en este grupo y realizando la transformación correspondiente). Decidimos añadir esta última medida de la magnitud del efecto debido a que se ha utilizado con anterioridad en otros metanálisis de anomalías estructurales en pacientes esquizofrénicos crónicos (24, 39, 40) y porque resultaban más fáciles su interpretación y comparación. Todo el análisis estadístico para agrupar los estudios se realizó con Microsoft Excel 2000 y STATA versión 7 (Stata Corp., 2001).

## RESULTADOS

En nuestra búsqueda electrónica se localizaron 45 estudios de imagen por RM en pacientes con PEP que

reportaban medidas de estructuras del lóbulo temporal, con algunos artículos que se superponían en ambas listas. De éstos, 18 reunieron los criterios de inclusión para el presente análisis. El cuadro 1 muestra un resumen de los estudios de RM incluidos en el metanálisis. En total obtuvimos resultados de 575 pacientes durante el PEP y 738 sujetos control. El número promedio de pacientes por estudio fue 31, la edad promedio fue de 27 años y la mayoría de los pacientes fue de sexo masculino (62%).

El cuadro 2 muestra un resumen de la evidencia encontrada sobre anomalías en regiones temporales en pacientes que sufrían un PEP. Tras asumir un volumen cerebral de 100% en el grupo control, encontramos que el volumen total de las estructuras temporales en pacientes con PEP fue menor (95%) que en sujetos control. La única excepción fue el lóbulo temporal derecho, cuyo volumen fue discretamente mayor (104%) en el grupo de pacientes. El volumen del lóbulo temporal izquierdo estuvo acorde con la disminución global de las estructuras temporales (97%) y no se encontró ninguna diferencia en el volumen de la amígdala derecha.

Los volúmenes del resto de las estructuras del lóbulo temporal resultaron también relativamente menores, como en el caso de la amígdala izquierda (95%), el complejo hipocampo-amigdalino (derecho 94%, izquierdo 92%) y el hipocampo (derecho 96%, izquierdo 85%).

Aunque el objetivo principal de esta revisión se dirigió al estudio de las estructuras temporales, analizamos también el volumen de los lóbulos frontales y el volumen cerebral total. En ambos casos, los volúmenes cerebrales fueron relativamente menores en pacientes que experimentaban un PEP: lóbulos frontales (derecho 98%, izquierdo 99%) y volumen cerebral total (95%).

**CUADRO 1. Estudios por resonancia magnética en pacientes con un primer episodio psicótico que reportan mediciones de lóbulos temporales incluidos en el metanálisis**

Estudio	Primer episodio psicótico			Sujetos control			Escáner Telsa	Grosor mm	Análisis
	N	Edad	% Masc	N	Edad	% Masc			
Cahn y cols., 2002	29	26.2	83	30	24.5	80	1.5	1.2	VBM
DeLisi y cols., 1991	30	27.3	76	20	28.7	60	1.5	5.0	ROI
Fannon y cols., 2000	37	24.2	70	25	24.2	68	1.5	1.5	ROI
Hirayasu y cols., 1998	17	26.7	83	18	24.0	89	1.5	1.5	ROI
Hirayasu y cols., 2001	17	22.8	89	17	22.2	89	1.5	1.5	VBM
Hoff y cols., 1992	56	25.6	58	30	29.1	60	1.5	5.0	ROI
Jacobsen y cols., 1998	10	15.2	70	17	14.2	78	1.5	1.5	ROI
Kasai y cols., 2003	13	27.2	78	14	25.6	93	1.5	1.5	ROI
Kumra y cols., 2000	44	14.4	57	64	12.3	53	1.5	1.5	ROI
Lawrie y cols., 2001	34	21.6	65	34	21.6	48	1.0	1.8	ROI
Lieberman y cols., 1993	66	24.3	56	50	23.2	62	1.0	3.0	ROI
McCarley y cols., 2002	15	27.6	84	18	24.9	86	1.5	1.5	ROI
Phillips y cols., 2002	32	21.2	78	139	30.0	59	1.5	1.5	ROI
Salokangas y cols., 2002	11	36.6	27	19	30.5	63	1.5	5.4	ROI
Sumich y cols., 2002	25	24.0	65	16	24.0	55	1.5	1.5	ROI
Velakoulis y cols., 1999	32	21.2	79	140	30.0	59	1.5	1.5	ROI
Wood y cols., 2001	30	21.8	64	26	23.8	54	1.5	1.5	ROI
Zipursky y cols., 1998	77	26.0	56	61	26.6	39	1.5	3.0	ROI

VBM: Análisis morfométrico automatizado basado en voxeles (*Voxel-based morphometric analysis*).

ROI: Análisis manual por región de interés (*Region of interest analysis*).



**CUADRO 2. Comparación de volúmenes absolutos de regiones temporales entre pacientes con un primer episodio psicótico y sujetos control**

Estructura Cerebral	Número de estudios	Número de sujetos		Volumen comparativo de sujetos con FEP		d (Cohen)
		PEP	Control	Media	IC 95%	
L. frontal izq.	8	136	174	99	95 -103	-0.04
L. frontal der.	8	136	174	98	95 -100	-0.04
L. temporal izq.	7	166	205	97	96 - 99	-0.11
L. temporal der.	7	166	205	104	99 -110	-0.19
Amígdala izq.	8	145	150	95	91 - 98	-0.11
Amígdala der.	8	145	150	100	97 -104	0.02
C. hipocampo-amígdala izq.	8	104	86	94	91 - 96	-0.41
C. hipocampo-amígdala der.	8	104	86	92	87 - 95	-0.44
Hipocampo izq.	10	251	450	85	83 - 92	-0.63
Hipocampo der.	10	251	450	96	90 -101	-0.28
Vol. cerebral total	11	362	493	95	91 - 98	-0.40

PEP: Primer episodio psicótico; IC: Intervalo de confianza.

## DISCUSIÓN

El análisis cuantitativo de la evidencia publicada revela la presencia de anomalías estructurales en regiones del lóbulo temporal de pacientes con un PEP. Nuestros resultados demostraron una reducción en el volumen temporal total (95%). Las estructuras del lóbulo temporal con el menor volumen fueron el hipocampo izquierdo (85%) y el complejo hipocampo-amígdalino (derecho 93%, izquierdo 94%). Por el contrario, en nuestro estudio no se encontró ninguna diferencia en el volumen de la amígdala derecha, mientras que el volumen del lóbulo temporal derecho resultó discretamente mayor (104%). Nuestros resultados también evidenciaron diferencias en el volumen cerebral global y en el volumen del lóbulo frontal.

Estos hallazgos concuerdan con los resultados arrojados por metanálisis previos sobre estudios de imagen cerebral estructural realizados en pacientes con esquizofrenia crónica. Dichos estudios han reportado disminuciones en el volumen de los lóbulos temporales, del hipocampo y del complejo hipocampo-amígdalino (24, 39, 40), así como otras alteraciones, incluidos aumentos en el índice ventrículo/cerebro (31), en el volumen de los ventrículos laterales (33) y en el área del cuerpo calloso (37).

Nuestros resultados podrían interpretarse como prueba de apoyo a las hipótesis que sostienen que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo. Las teorías del neurodesarrollo en esquizofrenia postulan que anomalías genéticas y/o factores epigenéticos interfieren en estadios tempranos del desarrollo cerebral (neurogénesis, proliferación, migración, diferenciación y sinaptogénesis) (34). Asimismo, procesos ulteriores de desarrollo cerebral (apoptosis y poda sináptica) u otros eventos neuropatológicos (estrés, uso de sustancias, trauma craneoencefálico) interactúan con la ya aberrante neuropatología de dichos pacientes, lo

que resulta en la aparición de los síntomas y signos característicos de la esquizofrenia (16).

De acuerdo con estos supuestos, las anomalías de la estructura cerebral encontradas en esquizofrenia podrían originarse primariamente en alteraciones en el neurodesarrollo. Sin embargo, varios estudios han demostrado que algunas de las anomalías cerebrales se vuelven más pronunciadas con el tiempo (19, 38) lo que sugiere que algunos procesos patogénicos adicionales contribuyen a la progresión de dichas alteraciones. En este contexto, los resultados obtenidos del presente análisis apoyarían la idea de que tales procesos patogénicos pudieran estar presentes incluso durante la presentación inicial de los síntomas psicóticos.

Es importante considerar algunas limitaciones interpretativas de este estudio. En primer lugar, cabe mencionar que aunque nuestro análisis sólo consideró estudios con pacientes durante un primer episodio psicótico de esquizofrenia, y no de naturaleza afectiva, existe gran variedad de estudios relativos al diagnóstico del primer episodio de psicosis. De los estudios incluidos en este análisis, 16 emplearon criterios diagnósticos para trastornos mentales según el DSM-IV (16 estudios) (1) y los dos estudios restantes emplearon criterios diagnósticos del RCD (Research Diagnostic Criteria)(6). En la mayoría de los estudios, para que un episodio de psicosis fuera considerado, los síntomas psicóticos presentados por los pacientes (ideas delirantes, alucinaciones o trastornos del pensamiento) deberían tener una duración de por lo menos dos semanas. Sin embargo, en el campo de la investigación del PEP de esquizofrenia es común no considerar episodios en los cuales no haya habido la necesidad del uso de antipsicóticos durante un periodo mayor a 30 días. Por lo anterior, nuestros resultados no se pueden generalizar a toda la población de pacientes con un PEP.

Por otro lado, a pesar de que técnicas de neuroimagen como la RM ofrecen una diferenciación tisular cerebral importante, lo que permite una nueva dimensión

en la identificación y cuantificación de las alteraciones estructurales en las patologías psiquiátricas, el análisis y la interpretación de sus resultados favorecen con frecuencia la aparición de errores metodológicos importantes.

El método de elección empleado para investigar la patología estructural en esquizofrenia ha sido el examen de regiones de interés definidas (ROI, por sus siglas en inglés)(18). Dieciséis estudios de nuestro meta-análisis emplearon este abordaje. Una de las principales limitaciones de este método es que requiere un minucioso y lento trazado manual de imágenes sucesivas de la región en estudio, por lo que no es fácil aplicarlo a múltiples regiones cerebrales y a grandes poblaciones de estudio. Otra limitación de importancia tiene que ver con la validez de las regiones definidas por el investigador.

El otro método empleado para examinar imágenes estructurales de RM es el análisis morfométrico basado en voxels (VBM, por sus siglas en inglés)(2). El VBM comprende una técnica estadística automatizada que compara la concentración de sustancia gris entre dos grupos de sujetos en cada voxel. Este método puede diferenciar anormalidades de la sustancia gris con una mayor rapidez y en áreas más extensas que el método por ROI. La mayor limitación de esta metodología se relaciona con su interpretación y con su validación en estudios con pacientes esquizofrénicos.

Finalmente, deben considerarse las limitaciones propias de un metanálisis, como el conocido y bien documentado sesgo de publicación, así como el reducido tamaño de nuestra muestra.

En conclusión, nuestro análisis sugiere que durante la presentación de un primer episodio de psicosis, los pacientes con esquizofrenia presentan diferencias estructurales en los lóbulos temporales, disminuciones particularmente discretas en el volumen de las estructuras de la porción mesial del lóbulo temporal. Los resultados refuerzan la idea de que la esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico con una marcada deficiencia en los lóbulos temporales. Los hallazgos obtenidos son, además, concordantes con la hipótesis de que las alteraciones en el volumen de las estructuras temporales mesiales, particularmente el hipocampo, conforman uno de los hallazgos más sólidos respecto de la vulnerabilidad para padecer esquizofrenia (28).

Sin embargo, en el mundo de la investigación en esquizofrenia prevalece aún la gran interrogante sobre si las anomalías estructurales del lóbulo temporal y de otras regiones cerebrales son independientes del trastorno psicótico y si ellas se desarrollan antes o después del inicio de la sintomatología. La respuesta a dichos planteamientos podrá obtenerse con la información arrojada por estudios longitudinales de neuroimagen, algunos de los cuales ya se aplican en poblaciones de sujetos en

estadios previos a la aparición del primer episodio de psicosis, es decir, durante las etapas prodrómicas de la enfermedad o, incluso antes, en sujetos asintomáticos portadores de un gran riesgo de psicosis.

## REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, Washington, 1994.
2. ASHBURNER J, FRISTON KJ: Voxel-based morphometry-the methods, *Neuroimage*, 11:805-21, 2000.
3. BILDER RM, WU H., BOGERTS B, DEGREEF G, ASHTARI M y cols.: Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151:1437-47, 1994.
4. BOGERTS B, ASHTARI M, DEGREEF G, ALVIR JM y cols.: Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*, 35:1-13, 1990.
5. CAHN W, POL HE, LEMS EB, VAN HAREN N.E y cols.: Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 59: 1002-10, 2002.
6. CHARLES G, ANSSEAU M: [Diagnostic criteria for research in psychiatry (RDC) and guide for the diagnosis of affective disorders and schizophrenia (SADS)]. *Acta Psychiatr Belg*, 90:225-38, 1990.
7. COHEN J: *Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences*. Segunda edición. Hillsdale, 1998.
8. COOPER H, HEDGES L: *The Handbook of Research Synthesis*. Nueva York, 1994.
9. DEGREEF G, ASHTARI M, BOGERTS B, BILDER RM y cols.: Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first-episode schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 49:531-7, 1992.
10. DELISI LE, HOFF AL, SCHWARTZ JE, SHIELDS GW y cols.: Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 29:159-75, 1991.
11. DERSIMONIAN R, LAIRD N: Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 7:177-88, 1986.
12. EGGER M, SMITH GD, PHILLIPS AN: Meta-analysis: principles and procedures. *Bmj*, 315:1533-7, 1997.
13. FANNON D, CHITNIS X, DOKU V, TENNAKON L y cols.: Features of structural brain abnormality detected in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*, 157:1829-34, 2000.
14. FLEISS JL: The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res*, 2:121-45, 1993.
15. HIRAYASU Y, TANAKA S, SHENTON ME, SALISBURY DF y cols.: Prefrontal gray matter volume reduction in first episode schizophrenia. *Cereb Cortex*, 11:374-81, 2001.
16. HO BC, ALICATA D, WARD J, MOSER DJ y cols.: Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160:142-8, 2003.
17. KASAI K, SHENTON ME, SALISBURY DF, HIRAYASU Y y cols.: Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160:156-64, 2003.
18. KUBICKI M, SHENTON ME, SALISBURY DF, HIRAYASU Y y cols.: Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage*, 17:1711-9, 2002.
19. LIEBERMAN J, CHAKOS M, WU H, ALVIR J y cols.: Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49:487-99, 2001.

20. LIEBERMAN JA, JODY D, ALVIR JM, ASHTARI M y cols.: Brain morphology, dopamine, and eye-tracking abnormalities in first-episode schizophrenia. Prevalence and clinical correlates. *Arch Gen Psychiatry*, 50:357-68, 1993.
21. LIM KO, TEW W, KUSHNER M, CHOW K y cols. Cortical gray matter volume deficit in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153:1548-53, 1996.
22. MCCARLEY RW, SALISBURY DF, HIRAYASU Y, YURGELUN-TODD DA y cols.: Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59:321-31, 2002.
23. MCCARLEY RW, WIBLE CG, FRUMIN M, HIRAYASU Y y cols.: MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45:1099-119, 1999.
24. NELSON MD, SAYKIN AJ, FLASHMAN LA, RIORDAN HJ: Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry*, 55:433-40, 1998.
25. NOPOULOS P, TORRES I, FLAUM M, ANDREASEN NC, EHRHARDT JC, YUH WT: Brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 152:1721-3, 1995.
26. PHILLIPS LJ, VELAKOULIS D, PANTELIS C, WOOD S Y COLS.: Non-reduction in hippocampal volume is associated with higher risk of psychosis. *Schizophr Res*, 58:145-58, 2002.
27. SALOKANGAS RK, CANNON T, VAN ERP T, ILONEN T y cols.: Structural magnetic resonance imaging in patients with first-episode schizophrenia, psychotic and severe non-psychotic depression and healthy controls. Results of the schizophrenia and affective psychoses (SAP) project. *Br J Psychiatry (Supl)*, 43:s58-65, 2002
28. SEIDMAN LJ, PANTELIS C, KESHAVAN MS, FARAONE SV: A review and new report of medial temporal lobe dysfunction as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric family study of the parahippocampal gyrus. *Schizophr Bull*, 29:803-30, 2003.
29. SHENTON M, WIBLE C, MCCARLEY R: A review of magnetic resonante imaging studies of brain anomalies in schizophrenia. En: Krishnan KRR DP (ed.). *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. Marcel Decker, pp. 297-380. Nueva York, 1997.
30. SUMICH A, CHITNIS XA, FANNON DG, O'CEALLAIGH S: Temporal lobe abnormalities in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*, 159:1232-5, 2002.
31. VAN HORN JD, MCMANUS IC: Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of the ventricle:brain ratio (VBR). *Br J Psychiatry*, 160:687-97, 1992.
32. VELAKOULIS D, PANTELIS C, MCGORRY PD, DUDGEON P y cols.: Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 56:133-41, 1999.
33. WARD PB: Structural brain imaging and the prevention of schizophrenia: can we identify neuroanatomical markers for young people at risk for the development of schizophrenia? *Aust N Z J Psychiatry*, 34:S127-30, 2000.
34. WEINBERGER DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44:660-9, 1987.
35. WHITWORTH AB, HONEDER M, KREMSEMER C, KEMMLER G y cols.: Hippocampal volume reduction in male schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 31:73-81, 1998.
36. WOOD SJ, VELAKOULIS D, SMITH DJ, BOND D y cols.: A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 52:37-46, 2001.
37. WOODRUFF PW, MCMANUS IC, DAVID AS: Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58:457-61, 1995.
38. WOODS BT, YURGELUN-TODD D, BENES FM, FRANKENBURG FR y cols.: Progressive ventricular enlargement in schizophrenia: comparison to bipolar affective disorder and correlation with clinical course. *Biol Psychiatry*, 27:341-52, 1990.
39. WRIGHT IC, RABE-HESKETH S, WOODRUFF PW, DAVID AS y cols.: Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157:16-25, 2000.
40. ZAKZANIS KK, POULIN P, HANSEN KT, JOLIC D: Searching the schizophrenic brain for temporal lobe deficits: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 30: 491-504, 2000.
41. ZIPURSKY RB, LAMBE EK, KAPUR S, MIKULIS DJ: Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 55:540-6, 1998.